



NOS RÉF. AFMPS/AD/51107

DATE 17 DÉCEMBRE 2008

## Circulaire n° 532

Aux titulaires d'autorisation de mise sur le  
marché ou d'enregistrement de médicaments à  
usage humain et vétérinaire

CONTACT ALAIN DENIS

TÉL. +32 2 524.83.58

FAX +32 2 524.80.01

E-MAIL ALAIN.DENIS@AFMPS.BE

**objet Programme de gestion de risque – Approbation par les autorités nationales des « activités additionnelles de minimisation de risque »**

Madame, Monsieur,

La présente circulaire poursuit un double objectif. D'une part, il m'a semblé utile de vous rappeler certaines obligations liées à la **mise en application pratique** des programmes de gestion de risque (RMP) associés aux médicaments. D'autre part, vous trouverez ci-après des informations utiles concernant la procédure suivie par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) pour l'approbation des documents, matériels et autres mesures prévus dans un programme de gestion de risque et ce préalablement à leur mise en œuvre effective.

### 1. Préambule

La présente circulaire concerne spécifiquement les **activités additionnelles** de minimisation de risque<sup>1</sup> (= '*additional risk minimisation activities*' ou '*non-routine risk minimisation activities*' décrites dans un plan de minimisation de risque). Les activités de routine en pharmacovigilance, y compris les activités de routine de minimisation de risque<sup>1</sup> ne sont pas concernées par cette circulaire et doivent bien entendu être réalisées de manière habituelle, conformément aux exigences réglementaires.

### 2. Cadre réglementaire

Les dispositions réglementaires nationales se rapportant aux programmes de gestion de risque liés aux médicaments sont reprises à l'article 6, §1bis, alinéas 9 et 10 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ainsi qu'aux articles 64, §2 et 190 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

### 3. Informations générales

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou un enregistrement d'un médicament peut dans certaines circonstances être soumis(e) à certaines restrictions ou conditions énoncées dans le cadre d'un RMP. Il peut s'agir de conditions restrictives qui concernent :

- la prescription;

- le mode de délivrance;
- la fourniture (exemple : nécessité de mettre en place un système de distribution restreint ou contrôlé pour un médicament donné);
- l'usage ou l'administration du médicament (exemple : nécessité de distribuer du matériel éducatif et informatif aux professionnels de la santé, patients, vétérinaires ou responsables d'animaux);
- la réalisation d'essais cliniques particuliers.

Ces conditions, généralement regroupées sous le vocable « activités additionnelles de minimisation de risque » peuvent être imposées soit :

- par la Commission européenne sur base d'un avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Concrètement, ces conditions apparaissent dans la décision de la Commission européenne portant autorisation de la mise sur le marché du médicament, à l'annexe II, B, rubrique « conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament ». Dans ce cas, les autorités européennes exigent du titulaire d'AMM qu'il revoie les détails des mesures ou du matériel requis en accord avec l'autorité compétente de chaque Etat membre, à savoir l'AFMPS en Belgique;
- par le Ministre ou son délégué dans le cadre d'une procédure d'AMM /enregistrement, d'une modification d'AMM / enregistrement ou encore d'un renouvellement d'AMM / enregistrement. La décision est bien entendu prise en tenant compte du type de procédure concernée (reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale) et donc, éventuellement, en concertation avec d'autres Etats membres;
- par le Ministre ou son délégué sur proposition spontanée du titulaire d'AMM / enregistrement. Dans ce cas, l'initiative de mettre en place certaines mesures ou de développer du matériel particulier émane du titulaire d'AMM / enregistrement. Ce dernier doit alors dûment justifier les mesures ou le matériel qu'il propose pour supprimer ou réduire un risque donné.

Quelle que soit l'origine de la décision de mettre en place un RMP, tout matériel développé ou toute autre mesure prise doit **impérativement être approuvé(e) par le Ministre ou son délégué** avant sa mise en application effective.

Le titulaire de l'AMM ou de l'enregistrement est responsable de l'application du programme dans les délais imposés par les autorités compétentes. J'insiste donc tout particulièrement sur le fait qu'il doit veiller à **entreprendre en temps voulu** les démarches nécessaires auprès de mes services afin d'obtenir l'approbation requise en temps utile. A cet égard, dans la situation particulière d'un programme imposé par la Commission européenne sur avis du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ou du CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) de l'EMA, la procédure d'approbation nationale décrite ci-dessous au point 4 peut être entamée dès le moment où le CHMP/CVMP a donné une opinion positive (« positive opinion of the CHMP/CVMP ») dans le processus d'évaluation.

J'attire votre attention sur le fait que les RMP sont, par essence, développés dans le but d'assurer le mieux possible une utilisation sûre et efficace du médicament. Le contenu des documents divers qui sont parfois exigés dans les programmes doit de façon concise, objective et réaliste informer le public cible sur le risque dont il est question et sur les mesures et moyens permettant de le réduire ou de le supprimer. Ces documents ne peuvent en aucun cas véhiculer de messages, slogans, logos, images ou photos à caractère promotionnel.

#### 4. Procédure d'approbation

Le Ministre ou son délégué approuve les matériels ou mesures divers(es) développée(s) dans le contexte des RMP sur base d'un avis émis par une des commissions visées à l'article 122 §1 et à l'article 247 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, ci-après dénommée Commission (des médicaments). En accord avec les commissions, la procédure suivante a été adoptée :

- a) Soumission des éléments à approuver
  - Le dossier doit être introduit par le détenteur de l'AMM/enregistrement auprès de l'AFMPS, département Bon usage des Médicaments sur support électronique (CD-ROM, clé USB, ...) et sous format papier (un exemplaire).
  - A des fins de contact entre l'AFMPS et le demandeur au cours du processus d'évaluation du dossier, il vous est demandé de mentionner l'adresse e-mail d'une personne de contact au sein de la firme.
  - L'évaluation de l'AMM portant sur la version nationale du programme, les documents et matériels exigés dans le programme seront introduits en français et /ou en néerlandais. Si le programme est introduit dans une seule de ces langues, il est demandé, à l'image de ce qui est exigé pour les traductions du RCP et de la notice, de transmettre à l'AFMPS, après approbation, une version dans l'autre langue des documents et matériels approuvés. Une version en allemand des documents et matériels destinés aux patients sera également jointe. L'ensemble de ces éléments sera transmis à l'AFMPS accompagné d'une déclaration de conformité des traductions.
  - Lorsqu'un programme relatif à un médicament à usage humain prévoit que des documents sont destinés aux professionnels de la santé (ex : DDL, brochure informative), ces documents contiendront la phrase standard suivante : « Le Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) rappelle aux professionnels de la santé qu'il encourage fortement, dans le cadre de son projet de pharmacovigilance active, la notification de chaque effet indésirable grave ou suspect auprès du CBPH. Pour plus d'informations, vous pouvez envoyer un e-mail au CBPH à l'adresse suivante : [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be) ».
  - Lorsque le programme contient du matériel vidéo, un exemplaire de celui-ci sera joint au dossier sur cassette vidéo, DVD ou sous forme d'un story board détaillé lorsque le film vidéo n'est pas encore disponible.
  - Lorsque le programme contient du matériel divers (exemple : dispositif médical de démonstration), un exemplaire du matériel sera joint au dossier.
  - Lorsque le programme prévoit que du matériel ou des documents est (sont) distribué(s) ou mis à disposition sur un site Internet, il est important de préciser dans le dossier quel est le public cible ainsi que les moyens qui seront mis en œuvre par la firme pour assurer la distribution et la mise à disposition efficaces des documents et du matériel auprès du public cible et de lui seul.

Ces documents et matériel devraient être introduits sous leur forme définitive, comprenant déjà les éventuels logos, images ou photos.

- b) Accusé de réception du dossier.

Dans les quinze jours ouvrables qui suivent la réception du dossier, le département Bon Usage des Médicaments de l'AFMPS confirme sa bonne réception par lettre et e-mail adressés au demandeur.

- c) Demande d'avis du Ministre ou de son délégué à la Commission.

La Commission désigne à cet effet un expert qui examine le dossier introduit et rédige son rapport. Ce dernier est ensuite présenté et discuté en séance plénière de la Commission.

L'avis de la Commission est transmis au Ministre ou son délégué.

- d) Approbation du programme ou demande d'adaptation

- Lorsque sur base de l'avis émis par la Commission, le Ministre ou son délégué approuve le programme, il en informe le titulaire d'AMM/enregistrement par courrier et par e-mail.

- Lorsque sur base de l'avis émis par la Commission, le Ministre ou son délégué refuse temporairement d'approuver le programme, il en informe le titulaire d'AMM/enregistrement par courrier et par e-mail et il y joint ses remarques ou objections.

Lorsque la firme répond positivement aux remarques ou objections formulées, le Ministre ou son délégué approuve définitivement le programme et il en informe le titulaire d'AMM/enregistrement par courrier et par e-mail.

Par contre, lorsque la firme ne marque pas son accord sur les remarques ou objections formulées, elle en informe le Ministre ou son délégué. Les arguments avancés sont dans ce cas transmis à la Commission qui remet un avis au Ministre ou son délégué (cf. point b). Sur base de cet avis, le Ministre ou son délégué approuve ou refuse définitivement le programme proposé et en informe le titulaire d'AMM/enregistrement par courrier et par e-mail.

Je signale que les modifications ultérieures de tout élément approuvé devront faire l'objet d'une approbation préalable par mes services, conformément à la procédure explicitée ci-dessus.

### 5. Cas particulier des essais cliniques

Lorsqu'une mesure prévue dans un RMP concerne la réalisation d'un essai clinique, la procédure d'approbation nationale décrite au point 4 ci-dessus ne s'applique pas à cet essai clinique. La réglementation applicable aux essais cliniques doit par contre être respectée et fait ainsi office d'approbation par l'autorité nationale belge.

Comptant sur votre bonne collaboration, je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de mes salutations très distinguées.



Xavier De Cuyper  
Administrateur général

---

<sup>1</sup> Cfr Guideline on risk management systems for medicinal products for human use  
[www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf)